

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-246227

(43)Date of publication of application : 02.10.1989

(51)Int.Cl.

A61K 47/00

(21)Application number : 63-075490

(71)Applicant : SANTEN PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 28.03.1988

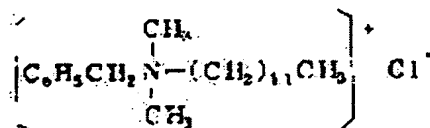
(72)Inventor : MORITA TAKAKAZU  
ISO TADASHI  
UEMURA OSAMU  
KAWASHIMA YOICHI

(54) PREVENTION OF INCOMPATIBILITY OF COMPOUNDING OF AQUEOUS PREPARATION CONTAINING BENZALKONIUM CHLORIDE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an aqueous preparation capable of compounding a drug which is incompatible in conventional prescription and exhibiting sufficient antiseptic action, by adding an antiseptic agent consisting of a benzalkonium chloride having alkyl group containing specific number of C atoms.

CONSTITUTION: The 12C benzalkonium chloride is used as an antiseptic agent for an aqueous preparation. The use of said compound enables the compounding of a carboxyl-containing compound (e.g., sodium hyaluronate), a compound having sulfonic acid group (e.g., sodium chondroitin sulfate), a compound having sulfonyl group (e.g., flavine adenine dinucleotide), pilocarpine hydrochloride, etc. The compound of formula is used at a concentration of 0.001-0.05%.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## ⑫ 公開特許公報(A) 平1-246227

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 47/00

識別記号

3 1 8

庁内整理番号

K-7417-4C

④ 公開 平成1年(1989)10月2日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全3頁)

⑥ 発明の名称 塩化ベンザルコニウム含有水性製剤の配合禁忌防止方法

⑪ 特 願 昭63-75490

⑫ 出 願 昭63(1988)3月28日

⑬ 発 明 者 森 田 隆 和 大阪府豊中市北桜塚3丁目6番8 北桜塚パークハイム  
302号

⑭ 発 明 者 磯 正 大阪府河内長野市清見台1丁目22-18

⑮ 発 明 者 植 村 攻 大阪府吹田市藤白台2丁目17-2

⑯ 発 明 者 河 嶋 洋 一 京都府京都市西京区大原野東境谷町1丁目1番地 4-  
504

⑰ 出 願 人 参天製薬株式会社 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

⑱ 代 理 人 弁理士 滝川 敏雄

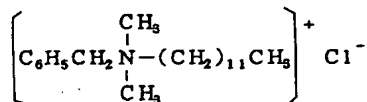
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

塩化ベンザルコニウム含有水性製剤の配合禁忌防止方法

## 2. 特許請求の範囲

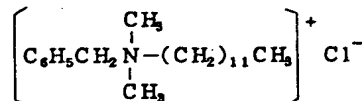
水性製剤の防腐剤として、下記式で表わされる塩化ベンザルコニウムを用いる事を特徴とする配合禁忌防止方法。



## 3. 発明の詳細な説明

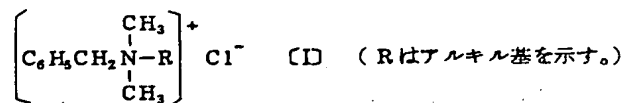
## 「産業上の利用分野」

本発明は下記式で表わされる塩化ベンザルコニウム(以下C<sub>12</sub>-塩化ベンザルコニウムという)を水性製剤の防腐剤として用いる事により、薬物と防腐剤の配合禁忌を防ぐ方法を提供するものである。



「従来技術及び発明が解決しようとする課題」

塩化ベンザルコニウムは下記式〔I〕で表わされる構造を持ち、通常そのアルキル基がC<sub>8</sub>~C<sub>18</sub>の混合物の形で水性製剤、特に点眼剤の防腐剤として汎用されている。その防腐効果は優れているものの、水性製剤においては薬物と不溶性の複合体が生じ白濁等をおこすものがあるため、薬物によつては配合できないものもあつた。



「課題を解決するための手段」

本発明者らは、従来配合禁忌とされていた薬物に塩化ベンザルコニウムを配合する方法を鋭意検討した結果、式〔I〕で表わされる塩化ベンザルコニウムの中でアルキル基の炭素数が12であるC<sub>12</sub>-塩化ベンザルコニウムを用いることにより、課

題を解決できることを見い出した。

#### 「発明の開示」

塩化ベンザルコニウムは点眼剤などの水性製剤の優れた防腐剤として汎用されている。しかし、水性製剤に用いられる薬物の中には塩化ベンザルコニウムと不溶性の複合体を生じるため、配合禁忌となり用いることができないものがあつた。

一般に使用されている塩化ベンザルコニウムは原料として天然油脂類の脂肪酸が用いられているため、式〔I〕においてRで表わされているアルキル基の炭素数が8から18までの混合物となつてゐる。

そこで、本発明者らはアルキル基の炭素数が異なる塩化ベンザルコニウムを各種合成し、薬物との配合禁忌について鋭意検討した。

「実施例」の項で示すように、アルキル基の炭素数が12以下のものを用いれば、薬物との不溶性の複合体に起因すると考えられる白濁等を生じず、澄明な液となつた。しかし、炭素数の小さい塩化ベンザルコニウムでは、その防腐効果が弱い。

ビニルポリマーなどカルボキシ基を有する添加剤なども配合が可能となつた。

本発明で使用する薬物の濃度は薬物の種類、薬効、症状等に応じて適宜選択できる。

本発明における水性製剤には点眼剤、注射剤、内用液剤等があげられる。

本発明製剤のpHは特に限定する必要がなく、通常的水性製剤に用いられているpHであればよい。

本発明製剤の製法を点眼剤を例として以下に述べる。

薬物とC<sub>12</sub>-塩化ベンザルコニウムを溶解し、必要ならば塩化ナトリウム、グリセリンなどの増強剤、リン酸ナトリウム、ホウ酸などの緩衝化剤、エデト酸ナトリウムなどの安定化剤、塩酸、水酸化ナトリウムなどのpH調節剤を加える。必要に応じてろ過滅菌を行なう。

本発明製剤は点眼剤の場合、通常1回1～数滴、1日1～数回投与することができる。

#### 「実施例」

ことから、水性製剤の防腐剤としての効果についても重ねて検討した。その結果、C<sub>12</sub>-塩化ベンザルコニウムは点眼剤などの水性製剤の防腐剤としての効果を十分に有し、又薬物との配合禁忌もおこさないことを見い出した。

本発明により使用されるC<sub>12</sub>-塩化ベンザルコニウムは水性製剤の防腐剤として通常用いられている濃度であればよく、好ましくは0.001～0.05%である。

本発明により配合可能となつた薬物としてヒアルロン酸ナトリウム、グリチルリチン酸ジカリウム、ピレノキシニン、塩化リゾチーム、クロモグリク酸ナトリウムなどカルボキシ基を有する化合物、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ジメチルイソプロピルアズレンスルホン酸ナトリウム、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、ソジウムメタスルホ安息香酸デキサメサゾンなどのスルホン酸基を有する化合物、フラビンアデニンジヌクレオチドなどホスホニル基を有する化合物及び塩酸ピロカルピンなどがあげられる。又、カルボキシ

下記のように塩化ベンザルコニウムのアルキル基の炭素数が異なるものを各種合成し、薬物との相互作用を調べた。

- (1)アルキル基の炭素数が10のもの(以下C<sub>10</sub>と略、純度94.1%)
- (2)       "       12       " (以下C<sub>12</sub>と略、純度97.5%)
- (3)       "       14       " (以下C<sub>14</sub>と略、純度96.5%)
- (4)       "       16       " (以下C<sub>16</sub>と略、純度96.4%)
- (5)       "       18       " (以下C<sub>18</sub>と略、純度85.8%)
- (6)市販の塩化ベンザルコニウム(C<sub>12</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>16</sub>が6:1:32:7の比率の混合物、以下Mixと略)

これら6種類の塩化ベンザルコニウムを用い、下記処方1の溶液を調製したところ、C<sub>10</sub>とC<sub>12</sub>のものは澄明であつたのに対して、C<sub>14</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>18</sub>及びMixは白濁が生じた。

#### 処方1

100ml中

コンドロイチン硫酸ナトリウム	3.0g
塩化ナトリウム	0.9g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸又は水酸化ナトリウム	適量

## 液 脂 精 製 水

## 適 量

表 1 に示されるように薬物の代表例としてヒアルロン酸ナトリウム、クロモグリク酸ナトリウム、ジメチルイソプロピルアズレンスルホン酸ナトリウム、フラビンアデニンジヌクレオチドを用いて同様の実験を行なつたところ、いずれも  $C_{10}$ 、 $C_{12}$  の塩化ベンザルコニウムでは澄明な溶液であるのに対して、 $C_{14}$ 、 $C_{16}$ 、 $C_{18}$  及び Mix では白濁や沈殿が生じた。

このことから、薬物と不溶性の複合体を生じる原因は、アルキル基の炭素数が 14 以上の塩化ベンザルコニウムであることがわかつた。

表 1 薬物と塩化ベンザルコニウムの配合量

薬 物 及 び そ の 量	塩化ベンザルコニウムの量
ヒアルロン酸ナトリウム	0.1 %
クロモグリク酸ナトリウム	2.0 %
ジメチルイソプロピルアズレンスルホン酸ナトリウム	0.02 %
フラビンアデニンジヌクレオチド	0.05 %

## 防腐効果試験

塩化ベンザルコニウムのアルキル基の炭素数によつて、その防腐効果に差があることは知られている。そこで、塩化ベンザルコニウムが水性製剤の防腐剤として配合される時に良く用いられる濃度である 0.005 % のものを用いてその防腐効果を調べた。

## 実験方法

生理食塩液に 0.005 % の濃度となるように、 $C_{10}$ 、 $C_{12}$ 、 $C_{14}$  の塩化ベンザルコニウムを加える。これに *Escherichia coli* 他 3 種の菌を加え、24 時間後にこれらの溶液 1 ml 当りの菌数を測定した。

## 結果

結果を表 2 に示す。

以下余白

菌 種	1 ml 当りの菌の添加量	塩化ベンザルコニウムの種類	24 時間後の 1 ml 当りの菌数
<i>Escherichia coli</i>	$7.5 \times 10^5$	$C_{10}$	$3.7 \times 10^2$
		$C_{12}$	0
		$C_{14}$	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$1.4 \times 10^6$	$C_{10}$	$3.5 \times 10^2$
		$C_{12}$	0
		$C_{14}$	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	$9.7 \times 10^5$	$C_{10}$	$5.1 \times 10^3$
		$C_{12}$	0
		$C_{14}$	0
<i>Aspergillus niger</i>	$6.7 \times 10^4$	$C_{10}$	$1.1 \times 10^3$
		$C_{12}$	0
		$C_{14}$	0

表に示されているように、 $C_{10}$  の塩化ベンザルコニウムを添加したものはすべてのものに菌が観測されたが、 $C_{12}$ 、 $C_{14}$  のものではいずれも菌はまったく認められず、防腐効果が十分に発揮されている。

この結果と実施例に示した配合変化の実験から、 $C_{12}$  - 塩化ベンザルコニウムは従来配合禁忌であつた薬物にも配合することができ、かつその防腐効果も水性製剤の防腐剤として十分優れていることがわかる。よつて、この  $C_{12}$  - 塩化ベンザルコニウムを用いて配合禁忌を防止した本発明の有用性は明らかである。

## 「発明の効果」

本発明は種々ある塩化ベンザルコニウムのうち  $C_{12}$  - 塩化ベンザルコニウムを点眼剤等の水性製剤の防腐剤として選択することによつて、従来の水性製剤の処方では配合禁忌とされていた薬物も配合可能になり、同時に十分な防腐作用を示すという優れた効果を有するものである。

出 願 人 参天製薬株式会社